

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-310570

(43)公開日 平成5年(1993)11月22日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 31/41		7252-4C		
9/107	E	7329-4C		
9/14	L	7329-4C		
47/32	H	7433-4C		
47/38	H	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 4 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-109757

(22)出願日 平成4年(1992)4月28日

(71)出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72)発明者 中上 博秋

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72)発明者 芥子川 武利

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外2名)

(54)【発明の名称】 粒状製剤

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 微粉状エブセレン(2-Phenyl-1,2-benzisoxazole-3(2H)-one)を親水性高分子で造粒してなる粒状製剤及び親水性高分子を懸濁化剤として含有する微粉状エブセレンの水性懸濁剤。

【効果】 エブセレン粒状製剤は、マーゲンチューブによる経管投与用製剤として優れる。水に用時懸濁するとき容易に均一に分散され、良好な懸濁分散状態を保つため、薬液の調製及び経管投与が容易である。また、投与後、薬液あるいは薬液がチューブ内に残留することなく投与が可能であるため、投与量が正確である。更に、粒状製剤は、特別な装置及び製造工程を用いることなく製造することができ、大量生産にも適している。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 微粉状エブセレン (2-Phenyl-1,2-benzisosenazol-3(2H)-one) を親水性高分子で造粒してなる粒状製剤。

【請求項2】 微粉状エブセレン (2-Phenyl-1,2-benzisosenazol-3(2H)-one) と親水性高分子を含有する水性懸濁剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬品として用いられる抗酸化剤であるエブセレン (2-Phenyl-1,2-benzisosenazol-3(2H)-one) の粒状製剤及び水性懸濁剤に関する、更に詳しくは、用時水に容易に分散できると共に、優れた懸濁安定性を示し、クモ膜下出血患者等の経口投与が不可能な患者に対しマーゲンチューブによる経管投与が可能なエブセレン粒状製剤及びこれを水に混合して得られる水性懸濁剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 従来、クモ膜下出血患者のように自ら経口剤を服用できない患者に対する治療薬としては注射剤があるのみであった。しかし、注射による薬物投与は、注射時の疼痛や患者の不安感があること、厳密な無菌性を要すること、中毒や副作用を起こしやすいこと、投薬に過誤があった場合に解毒の手段がほとんどないこと等の問題を有する。

【0003】 一方、経口剤を自ら服用できない患者に対して経口剤を投与する必要があるときは、マーゲンチューブによる経管投与が行われている。

【0004】 ところで、エブセレンは、体内で優れた抗酸化作用を示すことが知られている化合物であるが、疎水性で水に濡れにくく難溶性であるため水への分散性が悪く、また懸濁安定性が悪いため分散後すぐに固形物が分離して浮遊又は沈降してしまうという問題を有する。従って、これを顆粒剤又は細粒剤に製剤して上記経管投与に適用したとしても、マーゲンチューブ内に固形物が残留したり、最悪の場合はチューブ内に詰まってしまうため、エブセレンの経管投与は困難あるいは不可能であった。

【0005】 このような疎水性薬物の分散性の改善には一般に界面活性剤が用いられ、さらに懸濁安定性を改善するためにはカルボキシメチルセルロースナトリウムやアラビアゴム等の懸濁化剤が用いられる。しかし、前者は安全性の問題点を有するため使用可能な種類及び量が限定され、また後者はその増粘性を利用して内服用懸濁液剤には使用されるが、固形製剤では逆にその増粘性のために製造適性、安定性、生物学的利用能への影響が大きいため使用可能な種類及び量が限定されるという問題点を有する。

【0006】 従って、界面活性剤や懸濁化剤を含まず、水への分散が容易でかつ懸濁安定性の良好なエブセレン

粒状製剤の開発が望まれていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】 かかる実情において本発明者らは鋭意研究を重ねたところ、特定粒径以下のエブセレンを親水性高分子を用いて造粒すれば、水に容易に分散しかつ懸濁安定性に優れた粒状製剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0008】 すなわち本発明は、微粉状エブセレンを親水性高分子で造粒してなる粒状製剤、及び微粉状エブセレンと親水性高分子を含有する水性懸濁剤に係るものである。

【0009】 本発明に用いられるエブセレンを微粉化する方法としては特に限定されず、例えばジェットミル、ボールミル等の粉碎機を使用する方法、温度又は溶媒組成の急変による急速沈殿法等が適用され得る。本発明に用いられる微粉状のエブセレンは、通常、平均粒子径が50 $\mu$ m以下のものであれば充分であり、好ましくは、10 $\mu$ m以下のものが挙げられる。なお、ここでいう平均粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定機により測定した場合の平均粒子径をいう。かかる微粉状エブセレンの本発明粒状製剤への配合量は、対象疾患に応じて増減することができるが、通常10~50重量%の範囲が好ましい。

【0010】 本発明に使用される親水性高分子としては、通常結合剤として使用されるものであれば特に限定されないが、具体例としてヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等を挙げることができ、それらの粒径については特に限定されず、通常市販されているものを使用することができる。親水性高分子の本発明粒状製剤中への配合量は、エブセレンの配合量、親水性高分子の種類、造粒方法等から適宜選択されるが、通常エブセレンに対して0.5~100重量%の範囲が好ましい。

【0011】 本発明の粒状製剤には、必須成分であるエブセレン及び親水性高分子以外に、必要に応じてトウモロコシデンプン、乳糖等の賦形剤；タルク、軽質無水ケイ酸等の流動化剤；低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤などを配合することもできる。賦形剤の配合量は特に限定されず、流動化剤は通常全組成に対して0.1~5重量%、崩壊剤は通常全組成に対して1~10重量%配合され、また、これらの添加剤の粒径についても特に限定されず、通常市販されているものを使用することができる。

【0012】 本発明の粒状製剤は、押し出し造粒法、転動造粒法、解砕造粒法、流動層造粒法、噴霧造粒法等の湿式造粒法によって製造することができ、細粒剤、顆粒剤等粒状の形態とすることができる。細粒剤又は顆粒剤は、例えば、エブセレン及びその他の添加剤を均一に混合した後、親水性高分子の水溶液を添加して造粒した

後、乾燥し、更に整粒することにより製造することができる。得られる粒状製剤の粒径は、特に限定されないが、通常、50~2000 $\mu$ mの範囲が好ましい。

【0013】このようにして得られた粒状製剤に、水を添加すれば容易に水性懸濁剤とすることができ、その粘性は本剤の投与時の投与速度、投与量等によって異なり、また、粒状製剤中の親水性高分子の含有量に依存し、通常1~30センチポイズの範囲となる。

【0014】

【発明の効果】本発明の粒状製剤は、経管投与用製剤として優れたものである。すなわち、水に用時懸濁するとき容易に均一に分散され、良好な懸濁分散状態を保つため、薬液の調製及び経管投与が容易である。また、投与後、薬剤あるいは薬液がチューブ内に残留することなく投与が可能であるため、投与量が正確である。更に、本発明の粒状製剤は、特別な装置及び製造工程を用いることなく製造することができ、大量生産にも適している。

【0015】

【実施例】以下、実施例を挙げて更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

ヒドロキシプロピルセルロース（以下「HPC」という）7.5gをあらかじめ水に溶かし全量150mlとし、HPC結合液とした。平均粒子径2.7 $\mu$ mのエプセレン100g、乳糖100g及び軽質無水ケイ酸2gを流動層造粒機に入れ、HPC結合液を噴霧して造粒した。造粒後、30号の篩を用いて整粒し、篩上は乳鉢にて粉碎後再び整粒し、エプセレンの細粒剤を得た。

【0016】実施例2

HPC10.0gをあらかじめ水に溶かして全量200mlとし、HPC結合液とした。平均粒子径2.7 $\mu$ mのエプセレン100g、乳糖100g及び軽質無水ケイ酸2gを流動層造粒機に入れ、HPC結合液を噴霧して造粒した。造粒後、30号の篩を用いて整粒し、篩上は乳鉢にて粉碎後再び整粒し、エプセレンの細粒剤を得た。

【0017】実施例3

ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔以下「HPMC」という（粘度グレード15cps）〕10.0gをあらかじめ水に溶かし全量200mlとし、HPMC結合液とした。平均粒子径2.7 $\mu$ mのエプセレン100g、乳糖100g及び軽質無水ケイ酸2gを流動層造粒機に入れ、HPMC結合液を噴霧して造粒した。造粒後、30号の篩を用いて整粒し、篩上は乳鉢にて粉碎後再び整粒し、エプセレンの細粒剤を得た。

【0018】実施例4

ポリビニルアルコール（以下「PVA」という）10.0gをあらかじめ水に溶かし全量200mlとし、PVA結合液とした。平均粒子径2.7 $\mu$ mのエプセレン100g、乳糖100g及び軽質無水ケイ酸2gを流動層造粒機に入れ、PVA結合液を噴霧して造粒した。造粒後、30号の篩を用いて整粒し、篩上は乳鉢にて粉碎後再び整粒し、エプセレンの細粒剤を得た。

【0019】比較例1

平均粒子径2.7 $\mu$ mのエプセレン100g、HPC10.0g、乳糖100g及び軽質無水ケイ酸2gを均一に混合した。

【0020】比較例2

HPC10.0gをあらかじめ水に溶かして全量200mlとし、HPC結合液とした。平均粒子径81 $\mu$ mの特に処理していないエプセレン100g、乳糖100g及び軽質無水ケイ酸2gを流動層造粒機に入れ、HPC結合液を噴霧して造粒した。造粒後、30号の篩を用いて整粒し、篩上は乳鉢にて粉碎後再び整粒し、エプセレンの細粒剤を得た。

【0021】試験例

実施例1~4及び比較例1~2で得られた粒状又は粉末状の製剤2.5gを共栓付き試験管に量り取り、更に水50mlを加えてよく振り混ぜた後、肉眼観察すると共に経時的に試験管の底に沈降した粉末の量を管底からの距離として測定した。結果を以下の表に示した。

【0022】

【表1】

	振盪直後	経過時間				
		10分	30分	1時間	2時間	3時間
実施例1	均一な乳白濁液	1mm (乳白濁)	1.5mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)
実施例2	均一な乳白濁液	0.5mm (乳白濁)	1mm (乳白濁)	1.5mm (乳白濁)	1.8mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)
実施例3	均一な乳白濁液	0.5mm (乳白濁)	1mm (乳白濁)	1.6mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)	2.5mm (乳白濁)
実施例4	均一な乳白濁液	0.5mm (乳白濁)	1.2mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)	2mm (乳白濁)	2.5mm (乳白濁)
比較例1	粉末が浮遊し懸濁せず	-	-	-	-	-
比較例2	一部粉末が浮遊	16mm (殆ど透明)	16mm (殆ど透明)	15mm (殆ど透明)	14mm (殆ど透明)	15mm (殆ど透明)

注：かっこ内は薬液状態の肉眼観察の結果を示す。

【0023】この表から明らかなように、造粒及び整粒をしていないもの（比較例1）は粉末が浮遊して懸濁できず、また粒径の大きいエプセレンを用いて親水性高分子で造粒した場合（比較例2）にはエプセレンが沈降し

て懸濁できず、共に経管投与用として不適であった。一方、微粉状エプセレンに親水性高分子を添加して製造した粒状製剤（本発明品）は水に容易に分散し、かつ優れた懸濁安定性を有するものであった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 47/42

// C 0 7 D 293/12

識別記号 庁内整理番号

H 7433-4C

F I

技術表示箇所